

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-512809

(43) 公表日 平成9年(1997)12月22日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	序内整理番号	F I	
C 0 7 K 5/072		9356-4H	C 0 7 K 5/072	
A 2 3 L 1/226		9358-4B	A 2 3 L 1/226	D
	1/236	9358-4B		C
C 0 7 K 5/06		9356-4H	C 0 7 K 5/06	A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平7-528726
 (86) (22) 出願日 平成7年(1995)5月5日
 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)11月8日
 (86) 国際出願番号 P C T / F R 9 5 / 0 0 5 8 9
 (87) 国際公開番号 W O 9 5 / 3 0 6 8 9
 (87) 国際公開日 平成7年(1995)11月16日
 (31) 優先権主張番号 9 4 / 0 5 6 7 4
 (32) 優先日 1994年5月9日
 (33) 優先権主張国 フランス (F R)

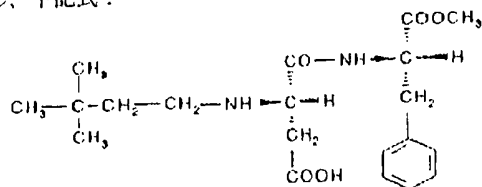
(71) 出願人 ノーフル クロード
 フランス国 リヨン 69003 119 クール
 アルベール トーマ
 (71) 出願人 テンティ ジャン・マリー
 フランス国 シャシユ 69680 5 ア
 ムバース ドラ ドルラティエール
 (72) 発明者 ノーフル クロード
 フランス国 リヨン 69003 119 クール
 アルベール トーマ
 (72) 発明者 テンティ ジャン・マリー
 フランス国 シャシユ 69680 5 ア
 ムバース ドラ ドルラティエール
 (74) 代理人 弁理士 安富 康男 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 甘味剤として有用なアスパルテーム誘導体化合物の改良された製造方法

(57) 【要約】

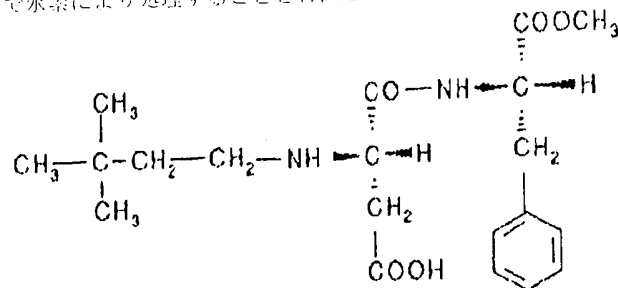
pH 4.5 ~ 5 のアスパルテームと 3,3-ジメチルブチルアルデヒドの水-アルコール溶液を、室温において、1バール以下の圧力下で、活性炭担持白金若しくはパラジウム、又は、白金黒若しくはパラジウム黒からなる群から選択される触媒の存在下で、水素処理し、生成物が、溶媒のうちアルコール部分の減圧蒸発をした後に沈殿及び濾過によって精製されるものであることを特徴とし、下記式：



で表される甘味剤として有用な、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン1-メチルエステルの製造方法。

【特許請求の範囲】

1. 室温において、アスパルテーム及び3, 3-ジメチルブチルアルデヒドからなる溶液を、プラチナ系又はパラジウム系触媒の存在下に、1バール（0. 1 MPa）以下の相対圧で水素により処理することを特徴とする下記式：



で表されるN-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン1-メチルエステルの製造方法。

2. 触媒が、活性炭担持白金、活性炭担持パラジウム、白金黒及びパラジウム黒からなる群から選択されたものである請求の範囲第1項記載の方法。
3. 水素化反応が、5%活性炭担持白金の存在下に1バールの相対圧で行われる請求の範囲第1項記載の方法。
4. 水素化反応が、10%活性炭担持パラジウムの存在下に1バールの相対圧、又は、大気圧で行われる請求の範囲第1項記載の方法。
5. 水素化反応が、白金黒又はパラジウム黒の存在下に大気圧で行われる請求の範囲第1項記載の方法。
6. アスパルテーム及び3, 3-ジメチルブチルアルデヒドからなる

溶液が、0. 1 M酢酸溶液とメタノールとの混合により得られるpH4. 4～5の水-アルコール溶液である請求の範囲第1項記載の方法。

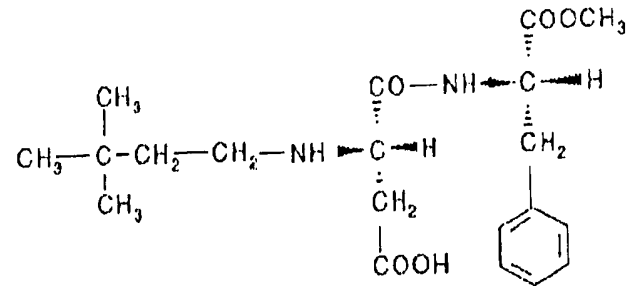
7. 水-アルコール溶液中におけるアスパルテームの濃度が、50～60 g/lであり、3, 3-ジメチルブチルアルデヒドの濃度が、20～30 g/lである請求の範囲第1項記載の方法。
8. 生成物が、溶媒のアルコール部分の減圧蒸発の後の沈殿及び濾過により精製されるものである請求の範囲第1項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

甘味剤として有用なアスパルテーム誘導体化合物の改良された製造方法

本発明は、甘味剤として有用なアスパルテーム誘導体化合物の改良された製造方法に関する。

さらに詳しくは、本発明は、アスパルテームのN-置換誘導体、すなわち、下記式：



で表されるN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン1-メチルエステルの製造方法に関する。

この化合物は、甘味効力が、重量比でアスパルテームの少なくとも50倍であり、シュクロース（食卓砂糖）の約10000倍であるため、非常に強力な甘味剤を構成する。

甘味剤は、主として、食品中に使用してヒトによって消費されることを目的とするものであるので、不純物や分解物を事実上含まない高純度のものを得ることができるような方法によって調製されなければならない。

さらに、このような方法は、工業的規模で使用可能とするために、再現性があり比較的低いコストであるように確立されていなければならない。

本発明の製造方法の対象物である化合物が、アスパルテーム誘導体である以上は、出発物質又は中間体としてアスパルテームを使用する合成方法を探索することが有利であるように見える。

アスパルテームは、事実上現在最も広く用いられている合成甘味剤であるので、食品中で使用するために必要とされる基準に合致している。さらに、その工業的製造方法は、ジペプチド構造であるにもかかわらず、比較的低いコストのものとして確立されている。

しかし、工業的な合成において出発物質又は中間体としてアスパルテームを使用することがかなり難しいことは知られている。

アスパルテームは、実際、ほとんどの有機溶媒に比較的難溶性で、一般的に、1リットル当たり数グラム未満である。

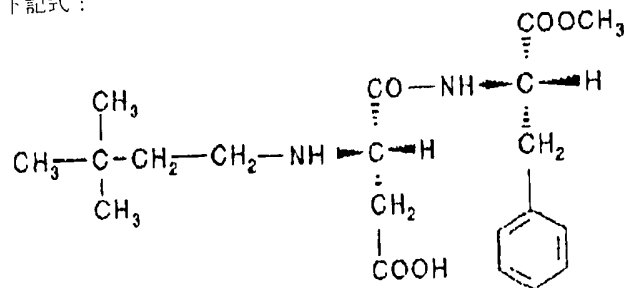
また、アスパルテームの溶解性が水性媒体においては高いものであっても、この溶媒中での安定性は比較的低い。

さらに、アスパルテームの溶解性を上げるために温度を上昇させると、分解の進行を悪化させる。

これらの状況のもと、本発明の目的は、工業的規模において簡便であり、かつ再現性を有し、比較的低コストであつて、出発物質又は中間体としてアスパルテームを使用する上記アスパルテーム誘導体の改良された製造方法を提供し、それによって技術上の問題を解決することにある。

上記N-アルキル化されたアスパルテーム誘導体を、アスパルテームから直接的に一段階で非常に高収率に、しかも、食品分野で使用できるほど高純度のものを得ることができることが見出された。本発明はこのような知見に基づいている。

本発明においては、下記式：



で表されるN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパ

ルチル]-L-フェニルアラニン1-メチルエステルの製造方法は、アスパルテームと3,3-ジメチルブチルアルデヒドとの溶液を室温で、白金系又はパラジウム系触媒の存在下、1バー（0.1MPa）以下の圧力で、水素により処理することを特徴とするものである。

本発明の一つの有利な態様においては、上記触媒は、活性炭に担持された白金

、活性炭に担持されたパラジウム、白金黒及びパラジウム黒からなる群から選択されるものである。

特に有利な態様としては、水素化は、5%活性炭担持白金の存在下に1バールの相対圧で行うか、又は、10%活性炭担持パラジウムの存在下、大気圧若しくは1バールの相対圧で行う。

本発明の一般的に好ましい実施態様においては、アスパルテームと3,3-ジメチルブチルアルデヒドとの溶液は、0.1M酢酸溶液とメタノールを混合することによって得られたpH4.5~5の水-アルコール溶液であって、この溶液中のアスパルテームの濃度が50~60g/lであり、3,3-ジメチルブチルアルデヒドの濃度が20~30g/lであるものである。

本発明の有利な特徴によれば、生成物は、溶媒のアルコール部分の減圧蒸発後の沈殿及び濾過により精製される。

従って、アスパルテームの還元的N-アルキル化によって、本発明の方法は、極めて高純度の甘味化合物を非常に高収率に得ることを可能にする。

触媒を使用した水素による還元的N-アルキル化反応の数多くの例が文献に記載されている（例えば、P. N. Rylanderによる総説、“Catalytic hydrogenation in Organic Synthesis”, Academic Press, San Diego, 1993, pp.165-174.を参照）。しかしながら、この一般技術の本発明に記載の方法に対する適用は、本発明の方法の対象物である化合物を、食品に使用するために必要な高い分析上の純度で得られるような触媒を選択し、極めて特殊な実験条件を採用することによって初めて可能となるのである。

事実、要求される生成物の品質は、その方法が実施される条件に非

常に強く依存することがわかっている。触媒の性質、並びに、それに次ぐ程度において、水素化反応の時間、圧力並びに反応媒体の性質及びpHは、必須のパラメーターであることが明らかになった。

工業的規模での水素化反応の場合、数時間程度の反応時間でかなりの還元反応を行うことができ、しかも同時に、高収率を維持し、かつ1バール（0.1MPa）以下の圧力範囲内にとどめられるような条件が非常に切望されていたことは

明記すべきである。高压での反応は、一般的に反応を加速するが、安全性及び装置のコストの点からは通常望まれてはいない。

本発明において使用される水素化触媒は、予想外にも、1バール（0.1MPa）以下の相対圧で作用し、そしてまた24時間以下の時間で作用する。

サンプルを採取し、生成する生成物を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって評価して反応状況をモニターすることにより、実行条件として適切な水素化時間を、当業者は容易に定めることができる。

触媒として使用可能なもののうち、活性炭上に分散させた白金若しくはパラジウムからなるもの、又は、白金黒若しくはパラジウム黒の形態のものが特に好ましいことがわかった。

本発明の化合物は、また、ニッケルーケイソウ土（アルドリッチNo. 20878-7）、ニッケルーケイソウ土／アルミナ（アルドリッチNo. 20877-9）、ラネーニッケル（アルドリッチNo. 22167-8）、ルテニウム黒（アルドリッチNo. 32671-2）、カーボン担持ルテニウム（アルドリッチNo. 28147-6）、カーボン担持水酸化パラジウム（アルドリッチNo. 21291-1）、酸化パラジウム（アルドリッチNo. 20397-1）、ロジウム黒（アルドリッチNo. 26734-1）、カーボン担持ロジウム（アルドリッチNo. 33017-5）、アルミナ担持ロジウム（フルカNo. 83720）のような他の触媒によっても調製できることがわかっている。しかし、これらの触媒は、活

性が低く、そのため特に高い水素圧を必要とするか、又は、選択性に劣り、そのため特にアスバルテムや目的物であるN-アルキル化誘導体の芳香環を還元する反応が起こってしまうことがわかった。

本発明の方法よりも高い水素圧、又は、長い水素化反応時間は、収率や最終生産物の品質に影響を与えることも観察されている。使用する触媒量も同様であり、水素化反応時間にもかなりの影響を与える。

本発明において使用される触媒は、アスバルテムに対して5～20%の濃度で特に効果的であることがわかっている。

本発明の方法で使用する pH 4.5 ～ 5 の水-アルコール溶液は、反応物を速やかに溶解し、処理の間、生成物を高純度で分離できるので特に好ましい。水溶液のみの反応媒体では、生成物が沈殿し触媒と凝集する。そして、反応時間はより長くなり、また、触媒と分離することが難しくなる。

反応媒体が約 pH 4.5 ～ 5 であると反応を促進し、同時に、実質上アスパルテームの分解反応が減少することもわかっている。

要約すると、低水蒸気圧下、しばしば非常に短時間のうちに、室温において pH 4.5 ～ 5 の水-アルコール媒体中で作用する特別な触媒を選ぶことによって、アスパルテームに特有の安定性と溶解性の制約下に反応を行うことが可能となる。この条件下で得られた高い収率の粗生成物からは、高純度の生成物を得ることは簡単であり、反応液のアルコール部分を蒸留した後に単に沈殿させることにより、簡単に回収できる。

本発明は、以下の実施例によって、より完全に記述されるが、これらは、本発明を限定するものと解してはならない。

実施例 1

ガス状の水蒸を液体層へ極めて良好に移行することが確実にできるようなスタラーを装備した反応器の中へ、攪拌しながら連続的に以下のものを入れた：すなわち、0.1 M 酢酸水溶液 60 cm³、5% 活性炭担持白金（アルドリッチ製品 No. 33015-9）1 g、

3,3-ジメチルブチルアルデヒド 2.55 g、メタノール 30 cm³、及び、アスパルテーム 5 g を入れた。

反応器を窒素ガス気流で充填した後、反応混合物を 1 バール（0.1 MPa）の相対圧で室温において水蒸化した。反応の進行を、反応混合物をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で生成物を分析することによりモニターした。所望する生成物の濃度は、既に得られている極量線と比較することにより決定した。2 時間の水蒸化時間の後、目的の生成物が 100% 生成するのが見られた。

その後、この反応を窒素ガス気流で反応器を満たすこと、及び、触媒を微細孔

フィルター (0.5 μ m) で濾過することにより停止した。必要であれば、濾液は、1 N 水酸化ナトリウム溶液を数滴添加して pH 5 に調整した。メクノールは、その後、温度を 40°C 未満に保持しながら、減圧下で蒸発させ除去した。白色固形物が瞬時に沈殿した。反応混合物は沈殿を完結させるため、室温にて数時間以上攪拌した。生成物は、濾別して、乾燥、ヘキサン約 50 cm³ で洗浄した。最終的に、4.4 g の N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (収率 69%) を、高純度 (98%以上、HPLC) の白色粉末として得た。

実施例 2

触媒として 10% 活性炭担持パラジウム (フルカ製品 No. 75990) 1 g を用いたこと以外は、実施例 1 と同じ装置により、同じ溶液と同じ反応剤を同じ濃度で用いて、1 バール (0.1 MPa) の相対圧で室温において水素化を行い、反応を 2 時間後終了させた (生成物、96%)。実施例 1 と同様の方法で沈殿により精製した後、目的の生成物 4.3 g を、極めて高純度 (98%以上、HPLC) の白色粉末として得た (収率 68%)。

実施例 3

触媒として 10% 活性炭担持パラジウム (フルカ製品 No. 75990) 1 g を用いたこと以外は、実施例 1 と同じ装置により、同じ溶液と同じ反応剤を同じ濃度で用いて、大気圧で室温において水素化を行い、反応を 24 時間後終了させた (生成物、97%)。実施例 1 と同様の方法で沈殿により精製した後、目的の生成物 4.3 g を極めて高純度 (98%以上、HPLC) の白色粉末として得た (収率 68%)。

実施例 4

触媒として白金黒 (アルドリッチ製品 No. 20591-5) 1 g を用いたこと以外は、実施例 1 と同じ装置により、同じ溶液と同じ反応剤を同じ濃度で用いて、大気圧で室温において水素化を行い、反応を 1 時間後終了させた (生成物、96%)。実施例 1 と同様の方法で沈殿により精製した後、目的の生成物 4.4 g を、極めて高純度 (98%以上、HPLC) の白色粉末として得た (収率 69%)。

%)。

実施例5

触媒としてパラジウム黒（アルドリッチ製品No. 20583-4）1gを用いたこと以外は、実施例1と同じ装置により、同じ溶液と同じ反応剤を同じ濃度で用いて、大気圧で室温において水素化を行い、反応を16時間後終了させた（生成物、98%）。実施例1と同様の方法で沈殿により精製した後、目的の生成物4.4gを、極めて高純度（98%以上、HPLC）の白色粉末として得た（収率69%）。

本発明の方法に従って調製した化合物の純度は、古典的手法である薄層クロマトグラフィー、IRスペクトロメトリー、UVスペクトロメトリー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、熱分析、旋光度、NMR及び元素分析により確認した。

本発明により調製された化合物の物理的評価は、以下のとおりであった。

非結晶性、無臭、非吸湿性の白色粉末

実験式： $C_{20}H_{30}N_2O_5$

分子量：378.4

水分含量（カールフィッシャー法）：3～6%

薄層クロマトグラフィー：シリカゲル60 F254、アルミニウムシート上（メルクNo. 5554）、溶出液：ブタノール／酢酸／水（8：2：2）、ニンヒドリンによる検知、 R_f ：0.54。

IRスペクトル（KBr） cm^{-1} ：3587（HOH）、3444、3319（NH）、3028（CH）、2957、2867（CH）、1733（COOC H_3 ）、1690（CONH）、1594（COO $^-$ ）、1565、1541、1440、1414、1390、1368、1278、1245、1218、1173、1119、999、758、701（CH）。

UVスペクトル：214nm及び257nmにおいて最大値

メルク社製カラム“Lichrospher 100 RP-18 endcapped”型（長さ244mm、径4mm）による高速液体クロマトグラフィー、溶出液：6.5mM酢酸アミモニ

ウム/アセトニトリル（65：35）、流速：1ml/分、検知器：リフラクト
メーター、溶出時間：7.7分。

示差熱分析 40～350℃、10℃/分：融点84℃、200℃未満の分解なし

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -46.5^\circ \pm 1.5$ （ $c = 2$ 、メタノール）。

NMR スペクトル（H，200MHz，DMSO- d_6 ）：0.81（s，9H）
）、1.28（m，2H）、2.38（m，4H）、2.9（m，2H）、3.
44（m，1H）、3.62（s，3H）、4.55（m，1H）、7.22（
m，5H）、8.54（d，1H）

元素分析値：実測値（4.5%水の理論値）：

C 60.51（60.73）、H 7.86（8.12）、N 7.07（7.08）
）、O 23.62（24.04）

ここに、記述され示された方法によって調製された化合物は、種々の製品、特
に飲料、食物、菓子、ケーキ、チューインガム、衛生材及び化粧品、並びに、化
粧用、医薬用及び獣医用製品を甘味とするのに

特に有用である。

[INTERNATIONAL SEARCH REPORT]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Nat. Application No.
PCT/FR 95/00589

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K5/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	WO, A, 94 11391 (C NOFRE & J-M TINTI) 26 May 1994 see the whole document -----	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 August 1995

Date of mailing of the international search report
11. 09. 95

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Parcoulas 2
NL - 2280 LV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340 2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340 2016

Authorized officer

Masturzo, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 95/00580

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9411391	26-05-94	FR-A- 2697844	13-05-94
		AU-B- 5468194	08-06-94
		CA-A- 2139233	26-05-94
		CN-A- 1090571	10-08-94
		FI-A- 945451	22-12-94
		NO-A- 945090	30-12-94
		PL-A- 306841	18-04-95

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, UZ, VN